

N° 645.532



Classification Internationale

Cofc A 61k

Brevet mis en lecture le

21-9-1964

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES
ET DE L'ÉNERGIE**BREVET D'INVENTION**

Le Ministre des Affaires Economiques et de l'Energie,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;**Vu le procès-verbal dressé le 20 mars 1964 à 15 h. 57**au greffe du Gouvernement provincial du Brabant ;***ARRÊTE :**

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite: THE WELLOOME FOUNDATION LIMITED,
183-193, Euston Road, Londres N.W.1. (Grande-Bretagne),
repr. par l'Office Airkpatrick-C.T. Plucker à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Anthelminthiques et procédés pour les préparer,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée en Grande-Bretagne le 22 mars 1963,

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeure joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 21 septembre 1964.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur Général,


J. HAMELS.

BEST AVAILABLE COPY

MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE
DE

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

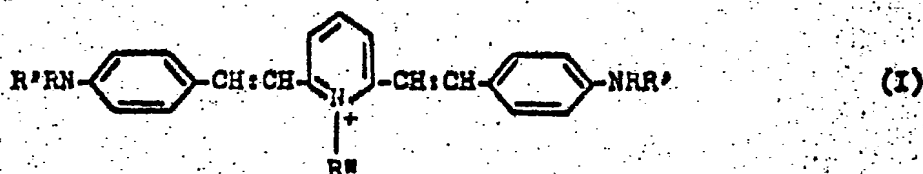
la Société dite: THE WELLCOXE FOUNDATION LIMITED.

P O U R

Anthelminthiques et procédés pour les préparer.

Demande de brevet anglais du 22 mars 1963 en sa faveur.

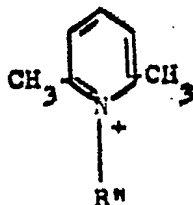
La présente invention concerne des sels de cations distilbazole quaternaires de formule I qui ont une activité anthelminthique à l'égard de nématodes parasites des mammifères.



Dans cette formule et dans les suivantes, R est un radical hydrocarboné aliphatique de 1 à 3 atomes de carbone, R¹ et R² sont chacun un radical hydrocarboné aliphatique de 2 à 5 atomes de carbone, et chaque groupe NRR² comprend au moins 4 atomes de carbone. Les radicaux hydrocarbonés aliphatiques de 3 atomes de carbone ou davantage peuvent être ramifiés ou non, saturés ou non. Les cations dans lesquels R est un radical méthyle ont des coefficients

thérapeutiques particulièrement intéressants.

Les sels des cations distilbazole quaternaires de formule I sont préparés par condensation, en présence d'un catalyseur basique, d'un sel de 2,6-lutidine quaternaire contenant un cation de formule II avec environ 2 équivalents d'un p-aminobenzaldéhyde de formule III.



(II)



(III)

Le méthanol est un solvant approprié mais d'autres alcools inférieurs peuvent être utilisés. Le catalyseur basique est avantageusement la pipéridine, la pyrrolidine, la 1-méthylpyrrolidine, la diméthylamine ou une amine de basicité et de poids moléculaire comparables.

Les sels des cations distilbazole quaternaires de formule I sont des solides très colorés qui forment des solutions rouge intense. Toutefois, beaucoup de ces sels (par exemple les iodures) sont presque entièrement insolubles dans l'eau, et la phase aqueuse en contact avec le sel solide reste presque incolore. Les sels qui contiennent des anions plus petits comme l'anion chlorure sont sensiblement plus solubles.

L'activité anthelminthique des sels est liée au cation distilbazole de formule I et la nature de l'anion associé à ce cation n'a qu'une importance secondaire pour autant qu'il soit pharmacologiquement acceptable et donne un sel ayant des propriétés physiques pharmaceutiquement acceptables.

Tels qu'ils sont obtenus par condensation, les sels de distilbazole quaternaires comprennent l'anion du sel de 2,6-lutidine quaternaire de formule II. Cet anion correspond avantageusement au groupe ester réactif X du réactif de formule R''X utilisé

pour quaterniser la 2,6-lutidine. L'anion est donc généralement un ion iodure, bromure, chlorure, alkylsulfate ou hydrocarbysulfonate comme p-toluènesulfonate ou méthanesulfonate, qui sont des radicaux X intéressants. Si on le désire, l'anion lié au cation 2,6-lutidine quaternaire peut être échangé par une double décomposition. Par exemple, si R^u doit être le radical éthyle et si l'anion doit être un ion iodure ou un éthylsulfate, on utilise respectivement l'iodure d'éthyle ou le sulfate diéthylique pour quaterniser la 2,6-lutidine; et si l'iodure est préparé alors que le chlorure est désiré, une double décomposition peut être exécutée en chauffant l'iodure avec de l'acide chlorhydrique gazeux en solution dans le méthanol.

De même, l'anion associé au cation distilbazole quaternaire de formule I peut être échangé par une double décomposition, par exemple avec un sel tel qu'un sel d'argent de l'anion désiré. De cette manière, des anions comme les ions lactate, citrate, acétate et iséthionate peuvent donner des sels plus solubles du cation distilbazole. Inversement, une double décomposition avec des sels solubles d'autres anions, comme les ions embonate, naphtoates, 2-hydroxy-3-naphtoate et naphtalène-sulfonates, donne des sels de distilbazole ayant des solubilités encore plus faibles.

On a découvert que les sels des cations distilbazole quaternaire de formule I sont particulièrement actifs à l'égard de Nippostrongylus brasiliensis (N. muris), nématode parasite très résistant du jeune rat. L'activité à l'égard de ce parasite est souvent un indice d'activité à l'égard de nématodes parasites économiquement importants des ruminants, en particulier du mouton et des bovidés. En effet, on a observé sur le mouton que les sels contenant les cations de formule I une bonne activité à l'égard de Haemonchus contortus, Ostertagia spp. et Trichostrongylus axei dans la caillette, à l'égard de Trichostrongylus spp. de Cooperia curticei, de Nematodirus spp. et de Strongyloides parillosus dans l'intestin grêle et à l'égard de Oesophagostomum venulosum

MJ.-4

et de Chabertia ovina dans le gros intestin.

Certains sels de distilbazole apparentés comme l'iodure de 1-méthyl-2,6-bis-(p-diméthylaminostyryl)pyridinium, l'iodure de 1-méthyl-2,6-bis-(p-diéthylaminostyryl)-pyridinium et l'iodure de 1-éthyl-2,6-bis-(p-pyrrolidinostyryl)pyridinium sont déjà connus en particulier pour avoir une activité très élevée à l'égard d'infections naturelles de la souris par l'oxyure Synthalia obvelata, ce qui indique souvent une activité à l'égard de l'Enterobius vermicularis, chez l'homme. Le premier de ces composés est signalé également comme étant actif à l'égard des infections naturelles par différents nématodes chez le chien, le chat et le singe. Les sels comprenant les cations de formule I ont des coefficients thérapeutiques moins élevés à l'égard des oxyures que ces composés, mais ont une activité beaucoup plus grande à l'égard de Nippostrongylus brasiliensis et des nématodes parasites économiquement importants du mouton. La dose thérapeutiquement efficace est comprise entre 1 et 20 mg/kg de poids.

Pour le traitement des infections à nématodes, les sels des cations distilbazole quaternaires de formule I peuvent être administrés avantageusement par voie orale, par exemple sous forme de suspensions aqueuses. Ils peuvent être présentés avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable dans une composition pharmaceutique préparée par un procédé habituel, comme le mélange. Des poudres fines et des granules des sels peuvent contenir des agents diluants, dispersants et tensio-actifs : ils peuvent être présentés en breuvage ou en buvée sous forme de suspension dans l'eau, un sirop ou une huile ou une émulsion eau-dans-l'huile, et dans ce cas, des parfums, des agents de conservation, de suspension, des agents épaississants et émulsionnants peuvent être ajoutés; ils peuvent être présentés en comprimés et dans ce cas des agents liants et lubrifiants peuvent également être incorporés; ils peuvent être présentés en capsules ou en cachets contenant un mélange sec ou une suspension et dans ce cas un agent de suspension

peut être incorporé, enfin ils peuvent être présentés dans la nourriture du mammifère parasite. Les granules et les comprimés peuvent être enrobés.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention.

Préparation des p-aminobenzaldéhydes.

Du chlorure de phosphoryle (61,5 g, 0,4 mole) est ajouté lentement sous agitation, en 5 à 10 minutes à du diméthylformamide refroidi (125 cm³). Après l'addition, de la N-méthyl-N-n-propylaniline (60 g, 0,4 mole) est ajoutée en agitant et en refroidissant pendant 10 minutes. Le mélange de réaction est abandonné pendant 15 minutes à la température ambiante, puis chauffé à 100°C pendant 2 heures. Le mélange est versé sur de la glace et porté à un pH supérieur à 11 par addition d'une solution aqueuse à 50% d'hydroxyde de sodium (100 cm³). Le produit se sépare en une huile qui est reprise dans l'éther et la phase étherée est séchée sur du carbonate de potassium puis filtrée et évaporée. La distillation du résidu donne le p-N-méthyl-N-n-propylaminobenzaldéhyde (58 g).

Du chlorure de phosphoryle (56 g, 0,36 mole) est ajouté sous agitation, en 5 minutes, à du diméthylformamide refroidi (95 cm³). De la N-éthyl-N-n-propylaniline (50 g, 0,3 mole) est ensuite ajoutée. Ce mélange est abandonné à la température ambiante pendant 15 minutes puis chauffé 3 heures à 100°C. Le mélange est versé sur de la glace et rendu basique par addition d'une solution aqueuse à 50% d'hydroxyde de sodium (80 cm³). Le produit se sépare en une huile qui est reprise dans l'éther et séchée sur du carbonate de potassium anhydre. Après distillation, on obtient 45 g de p-N-éthyl-N-n-propylaminobenzaldéhyde pur.

Les autres p-aminobenzaldéhydes sont préparés par un procédé analogue. La N,N-dialkylaniline est mélangée avec une quantité équimoléculaire de chlorure de phosphoryle préalablement ajouté à du diméthylformamide en excès. Le mélange de réaction est chauffé pendant 2 à 3 heures à 100°C, puis versé sur de la glace et porté à un pH supérieur à 11 par addition d'une solution aqueuse à 50%

d'hydroxyde de sodium. Le produit se sépare en une huile qui est reprise dans l'éther, séchée et distillée.

Les propriétés des aldéhydes ainsi obtenus sont résumées dans le tableau suivant.

<u>R</u> et <u>R'</u>	<u>P.Eh. °C</u>	<u>Rendement</u>
méthyle n-propyle	189-191°/15 mm	80%
méthyle isopropyle	166-168°/ 7 mm	60%
méthyle n-butyle	185-188°/10 mm	80%
méthyle isobutyle	170-173°/ 6 mm	80%
éthyle n-propyle	171-173°/ 7 mm	80%
éthyle allyle	173-175°/ 6 mm	
n-propyle n-propyle	180-182°/ 6 mm	80%

Préparation des sels de 2,6-lutidine quaternaires.

Un mélange de 2,6-lutidine (21 g, 0,2 mole) et d'iodure de n-pentyle (90 g, 0,45 mole) est chauffé au reflux pendant 2,5 heures au bain métallique à 180°C. Après plusieurs cristallisations dans des mélanges alcool/éther et acétone/éther, l'iodure de 1-n-pentyl-2,6-diméthylpyridinium est obtenu sous forme de cristaux incolores (28 g, rendement 45-50%), point de fusion 115-117°C. (L'analyse carbone/hydrogène de ce sel qui contient probablement une petite quantité d'iodhydrate de 2,6-lutidine n'est jamais satisfaisante. Il se comporte d'une manière satisfaisante dans les condensations avec les p-aminobenzaldéhydes et les rendements en produits indiquent qu'il a une pureté d'au moins 70 à 80%).

Les autres iodures de 2,6-lutidine quaternaires utilisés sont préparés d'une manière analogue, comme le p-toluène-sulfonate et l'éthylsulfate de 1-éthyl-2,6-diméthylpyridinium et le bromure de 1-allyl-2,6-diméthylpyridinium.

De l'iodure de 1-éthyl-2,6-diméthylpyridinium (10 g) est dissous dans du méthanol (200 cm³) et de l'acide chlorhydrique gazeux est passé dans la solution jusqu'à absorption de 20 g. La solution est ensuite chauffée au bain de vapeur, la majeure partie

7

010000

du solvant étant chassée graduellement par distillation. De l'acide chlorhydrique gazeux en solution dans le méthanol (10%; 100 cm³) est ensuite ajouté et le procédé est répété. Le ballon est mis sous vide et chauffé au bain de vapeur pour donner un résidu de chlorure de 1-éthyl-2,6-diméthylpyridinium convenant pour la condensation avec les p-aminobenzaldéhydes.

Préparation des sels de distilbazole quaternaires.

De la pipéridine (2 cm³) est ajoutée à de l'iodure de 1-éthyl-2,6-diméthylpyridinium (2,7 g, 0,01 mole) et à du p-N-méthyl-N-isopropylaminobenzaldéhyde (4,5 g, 0,025 mole) en solution dans du méthanol (25 cm³), et le mélange est chauffé au reflux pendant 24 heures. Le produit est précipité en ajoutant de l'éther, isolé par filtration, lavé à l'eau froide puis à l'éther et recristallisé dans un mélange méthanol/éther pour donner l'iodure de 1-éthyl-2,6-bis-(p-N-méthyl-N-isopropylaminostyryl)-pyridinium (5,8 g).

Une solution d'iodure de 1-éthyl-2,6-diméthylpyridinium (2,7 g, 0,025 mole) dans du méthanol (25 cm³) contenant de la pipéridine (2 cm³) est chauffée au reflux pendant 18 heures avec du p-N-méthyl-N-isobutyl aminobenzaldéhyde (11,3 g, 0,062 mole). Le produit est précipité par addition d'éther en excès, filtré sous vide, lavé avec de l'eau froide en excès et avec de l'éther et finalement recristallisé à deux reprises dans un mélange méthanol/éther pour donner l'iodure de 1-éthyl-2,6-bis-(p-N-méthyl-N-isobutylaminostyryl)-pyridinium (5,4 g) pur.

Cet iodure est traité par une suspension de chlorure d'argent dans du méthanol pour donner le chlorure de 1-éthyl-2,6-bis-(p-N-méthyl-N-isobutylaminostyryl)-pyridinium. Contrairement à l'iodure correspondant, qui est pratiquement insoluble, ce chlorure se dissout dans l'eau pour donner une solution rouge d'une concentration de 0,005-0,01%.

Le chlorure de 1-éthyl-2,6-bis-(p-diéthylaminostyryl)-pyridinium est préparé d'une manière analogue et est identique.

au produit obtenu par condensation du chlorure de 1-éthyl-2,6-diméthylpyridinium avec le p-diéthylaminobenzaldéhyde. Ce chlorure traité par de l'éthanesulfonate d'argent donne d'une manière analogue l'éthanesulfonate de 1-éthyl-2,6-bis-(p-diéthylaminostyryl)-pyridinium.

De l'éthanesulfonate de 1-éthyl-2,6-di(p-diéthylaminostyryl)-pyridinium (560 mg) est mis en solution dans un mélange d'eau (15 cm³) et d'éthanol (3 cm³). Une solution de naphthalène-2-sulfonate de sodium (430 mg) dans de l'eau (40 cm³) est ajoutée lentement. Une masse gélatineuse se forme au début de l'addition et un solide cristallin rouge se dépose ensuite. Le naphthalène-2-sulfonate de 1-éthyl-2,6-bis-(p-diéthylaminostyryl)-pyridinium obtenu est recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'éther (rendement 632 mg). De même, le p-chlorobenzènesulfonate est obtenu à partir de l'éthanesulfonate, le bromure est obtenu à partir de l'éthylsulfate et l'embonate est obtenu à partir du chlorure et de l'éthylsulfate.

Les propriétés des sels quaternaires de distilbazole obtenus sont résumées dans le tableau suivant. Les composés sont tous analytiquement purs, mais fondent souvent avec décomposition et il est difficile de déterminer le point de fusion avec précision à cause de la couleur intense des composés. En général, la solubilité des produits dans l'alcool chaud augmente dans une série homologue et est minimum pour les termes inférieurs.

<u>R</u>	<u>et</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>et anion</u>	<u>P.F. °C</u>	<u>Rendement</u>
éthyle		éthyle	éthyle	I	231-233°	95%
éthyle		éthyle	éthyle	Cl	232°	80%
éthyle		éthyle	éthyle	Br	210-211°	87%
éthyle		éthyle	éthyle	es		73%
éthyle		éthyle	éthyle	Es	63- 66°	80% *(b)
éthyle		éthyle	éthyle	Ts	168-170°	60% (c)
éthyle		éthyle	éthyle	Cs	190°	"
éthyle		éthyle	éthyle	Mb	135-138°	75% *(d)
éthyle		éthyle	n-propyle	I	208-211°	100%
MJ.-4				- 8 -		B 161

<u>R</u>	<u>et</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>et</u>	<u>anion</u>	<u>P.F. °C</u>	<u>Rendement</u>
éthyle		éthyle	allyle		Br	147-150°	15%
éthyle		éthyle	allyle		I	174-176°	
éthyle		éthyle	n-butyle		I	219-200°	85%
éthyle		éthyle	n-pentyle		I	225-226°	80%
méthyle		n-propyle	éthyle		I	232-234°	80%
méthyle		n-propyle	n-propyle		I	223-225°	100%
méthyle		n-propyle	n-butyle		I	213-215°	100%
méthyle		n-propyle	n-pentyle		I	214-216°	35%
méthyle		isopropyle	éthyle		I	205-207°	100%
méthyle		isopropyle	n-propyle		I	206-207°	80%
méthyle		isopropyle	n-butyle		I	202-204°	65%
méthyle		isopropyle	n-pentyle		I	186-188°	50%
éthyle		n-propyle	éthyle		I	235-237°	100%
éthyle		n-propyle	n-propyle		I	198-199°	84%
éthyle		n-propyle	allyle		I	125-130°	
éthyle		n-propyle	n-butyle		I	213-214°	83%
éthyle		n-propyle	n-pentyle		I	209-211°	90%
éthyle		allyle	éthyle		I	246-247°	
éthyle		allyle	n-propyle		I	187-190°	
éthyle		allyle	allyle		I	120-125°	
éthyle		allyle	n-butyle		I	194-197°	
méthyle		n-butyle	éthyle		I	206-208°	85%
méthyle		n-butyle	n-propyle		I	210-212°	85%
méthyle		n-butyle	n-butyle		I	165-167°	100%

MJ.-4

- 9 -

B 161

R	et	R'	R''	et	anion	P.F. °C	Rendement
méthyle		isobutyle	éthyle		I	221-223°	100%
méthyle		isobutyle	éthyle		Cl	220°	*
méthyle		isobutyle	n-propyle		I	232-233°	100%
méthyle		isobutyle	n-butyle		I	243-244°	95%
méthyle		isobutyle	n-pentyle		I	236-237°	55%
<hr/>							
n-propyle	n-propyle		éthyle		I	231-233°	95%
n-propyle	n-propyle		n-propyle		I	228-229°	95%
n-propyle	n-propyle		n-butyle		I	218-219°	95%
n-propyle	n-propyle		n-pentyle		I	205-207°	60%

Symboles: Anions

I	iodure
Cl	chlorure
Br	bromure
es	éthylsulfate
Es	éthanesulfonate
Ts	toluène-p-sulfonate
Cs	p-chlorobenzènesulfonate
Mb	embonate (demi-anion)

Autres symboles

- * préparé par échange d'anion
 (a) 2 1/2 H₂O
 (b) 2 H₂O
 (c) 1 H₂O
 (d) 4 H₂O (8 H₂O par anion embonate entier)

Préparation de comprimés pharmaceutiques.

Les comprimés sont préparés en vue de leur administration par voie orale ordinaire ou à l'aide d'un dispositif automatique. Ces comprimés contiennent l'équivalent de 42 mg de 1-éthyl-2,6-bis-(p-diéthylaminostyryl)-pyridinium base libre (appelé par la suite 61-256).

a) Comprimé à désagréation lente

On prépare un mélange de:	mg.
éthylsulfate de 61-256	53,56
Lactose	525,0
Saccharose en poudre	150,0
Amidon	37,5
Stéarate de magnésium	8,0
	<hr/>
	774,06

MJ.-4

- 10 -

B 161

qui est granulé par le procédé habituel à l'aide d'une solution à 5% de polyvinylpyrrolidone.

Ces granules sont mélangés avec des granules inertes préparés à partir de:

	mg.
Lactose	140,0
Saccharose en poudre	40,0
Amidon	20,0
Stéarate de magnésium	2,0
	<hr/> 202,0

et le mélange des granules est pressé en comprimés de dimensions normales (diamètre et hauteur 10,2 mm) dans une pastilleuse profonde. Les comprimés sont ensuite enrobés de sucre dans une cuve jusqu'à ce qu'ils soient presque sphériques (diamètre 12,6 mm).

b) Comprimé à désagréation rapide

Les comprimés ont la même dimension que dans le paragraphe a) et sont préparés de même mais les granules actifs sont préparés à partir de:

	mg
éthylsulfate de 61-256	53,56
Lactose	625,0
Cétrimide	1,5
Amidon	68,0
Stéarate de magnésium	7,5
	<hr/> 755,56

les granules inertes sont préparés à partir de:

	mg
Lactose	180
Amidon	18
Stéarate de magnésium	<hr/> 2
	210

c) On prépare également des comprimés qui comprennent un noyau préparé à partir de granules contenant le constituant actif avec un minimum de diluants, et un enrobage de granules inertes donnant aux comprimés la dimension voulue.

Noyau:	mg
éthylsulfate de 61-256 micro-cristallin	53,56
Cellulose	100,0
	<hr/> 153,56

le mélange est granulé avec de l'eau et pressé pour former le noyau.

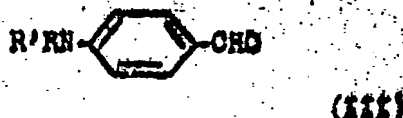
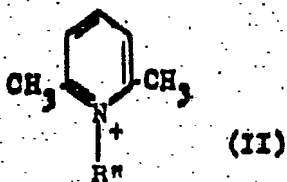
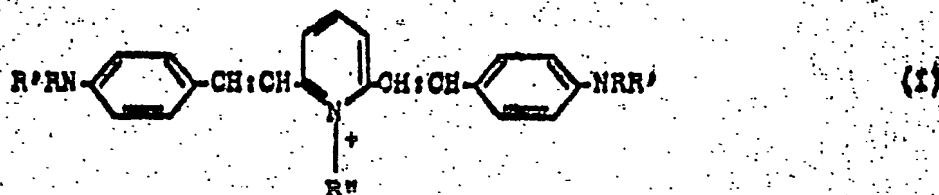
<u>Enrobage:</u>	mg
Lactose	600
Amidon	120
Stéarate de magnésium	7,2
	<hr/> 727,2

Les granules sont préparés par le procédé habituel à l'aide d'une solution à 10% de gélatine dans l'alcool aqueux.

Ces granules sont ensuite pressés sur les noyaux pour donner des comprimés de dimension normale, d'un diamètre et d'une hauteur de 10,2 mm. Les comprimés sont ensuite enrobés de sucre jusqu'à ce qu'ils aient une forme sensiblement sphérique d'un diamètre de 12,6 mm.

REVENDICATIONS.

1 - Procédé de préparation d'un nouveau sel du cation distilbazole quaternaire de formule I ayant une activité anthelminthique à l'égard des nématodes parasites des mammifères, caractérisé en ce qu'un sel de 2,6-lutidine quaternaire contenant un cation de formule II est condensé avec environ 2 équivalents d'un p-aminobenzaldéhyde de formule III en présence d'un catalyseur basique:



où R est un radical hydrocarboné aliphatique de 1 à 3 atomes de carbone, R' et R'' sont chacun un radical hydrocarboné aliphatique de 2 à 5 atomes de carbone, et les groupes NRR' contiennent chacun au moins 4 atomes de carbone.

2 - Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que R est le radical méthyle.

3 - Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que NRR' est le radical diéthylamino.

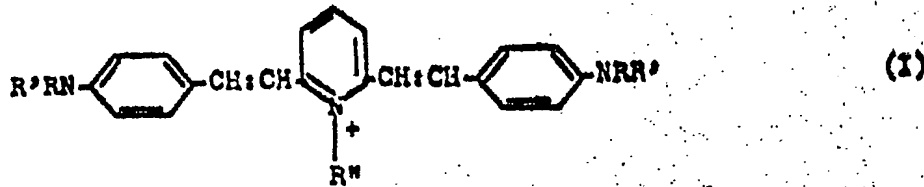
4 - Procédé de traitement d'une infection à nématodes chez un mammifère caractérisé en ce qu'on administre au mammifère parasité par le nématode une dose thérapeutiquement efficace d'un sel du cation distilbazole quaternaire de formule I, comme défini dans l'une ou l'autre des revendications 1, 2 et 3.

5 - Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique pour le traitement d'un mammifère parasité par des nématodes, caractérisé en ce qu'un sel d'un cation distilbazole quaternaire de formule I comme défini dans l'une ou l'autre des revendications 1, 2 et 3 est associé à un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

6 - Procédé de préparation d'un sel quaternaire d'un sel d'un cation distilbazole quaternaire de formule I comme défini dans l'une ou l'autre des revendications 1, 2 et 3, en substance comme décrit ci-dessus avec référence aux exemples.

7 - Sel d'un cation distilbazole quaternaire de formule I, préparé par un procédé suivant l'une ou l'autre des revendications 1, 2, 3 et 6 ou par un procédé chimiquement équivalent.

8 - Sel d'un cation distilbazole quaternaire de formule I



où R est un radical hydrocarboné aliphatique de 1 à 3 atomes de carbone, R' et R'' sont chacun un radical hydrocarboné aliphatique de 2 à 5 atomes de carbone, et chaque groupe NRR' contient au moins 4 atomes de carbone.

9 - Sel d'un cation distilbazole quaternaire de formule I suivant la revendication 8, caractérisé en ce que R est le radical méthyle.

10 - Sel d'un cation distilbazole quaternaire de formule I suivant la revendication 8, caractérisé en ce que NRR' est le radical diéthylamino.

11 - Ethylsulfate de 1-éthyl-2,6-bis-(p-diéthylamino-styryl)-pyridinium.

12 - Médicament comprenant un sel d'un cation distilbazole quaternaire de formule I, suivant l'une ou l'autre des revendications 8, 9, 10 et 11, en mélange avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Bruxelles, le 20 mars 1964.

P.Pon. de la Société dite: THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED.

OFFICE KIRKPATRICK.

C.T. PLUCKER.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)